

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP04/053470

International filing date: 14 December 2004 (14.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2003A002456
Filing date: 16 December 2003 (16.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 09 March 2005 (09.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

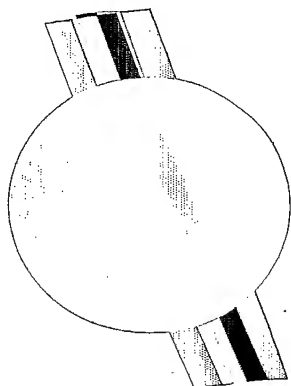
Ufficio G2



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2003 A 002456.**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

ROMA li.....06 DIC. 2004



IL FUNZIONARIO

.....Giampietro Carlotta
Giampietro Carlotta

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE **MI 2003 A 0 0 2 4 5 6**

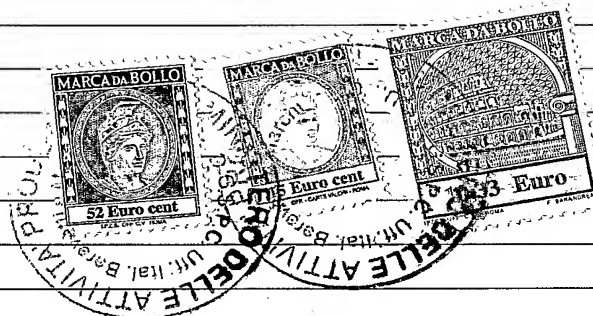


A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	ZAMBON GROUP S.P.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00691950240
INDIRIZZO COMPLETO	A4	VIE DELLA CHIMICA, 9 - 36100 VICENZA (VI)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1			
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2		COD. FISCALE PARTITA IVA	A3
INDIRIZZO COMPLETO	A4			
B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	PROCESSO PER LA PURIFICAZIONE DI GABAPENTINA		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	GIOVANETTI ROBERTO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	NICOLI ANDREA
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	RESTELLI ANGELO
NAZIONALITÀ	D2	ITALIANA
COGNOME E NOME	D1	COTARCA LIVIUS
NAZIONALITÀ	D2	RUMENA



E. CLASSE PROPOSTA

SEZIONE		CLASSE		SOTTOCLASSE		GRUPPO		SOTTOGRUPPO	
E1	C	E2	07	E3	C	E4		E5	

F. PRIORITA'

DERIVANTE DA PRECEDENTE DEPOSITO ESEGUITO ALL'ESTERO

STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
STATO O ORGANIZZAZIONE	F1		TIPO	F2	
NUMERO DI DOMANDA	F3		DATA DEPOSITO	F4	
G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI	G1				
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	<p>Stefano P. ... M. Isciz. ...</p> <p><i>Stefano P. ...</i></p>				


MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM



LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI (DPR 20.10.1998 N. 403).

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	282BMPANOSSIANSTEFANO
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	ZAMBON GROUP S.p.A.
INDIRIZZO	I3	VIA LILLO DEL DUCA, 10
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20091 BRESCO (MI)
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ. (OBBLIGATORI 2 ESEMPLARI)	1		19
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN DESCRIZIONE, 2 ESEMPLARI)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE	1		
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO			
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE	SI		
	(LIRE/EURO)		
ATTESTATI DI VERSAMENTO	EURO	CENTOOTTANTOTTO/51	
FOGLIO AGGIUNTIVO PER I SEGUENTI PARAGRAFI (BARRARE I PRESCELTI) DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	A	D	F
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	SI		
	NO		
DATA DI COMPILAZIONE	15 DICEMBRE 2003		
FIRMA DEL/DEI RICHIEDENTE/I	Stefano Panossian N. iscriz. Albo 212 RM 		

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2003 A 0 0 2 4 5 6		
C.C.I.A.A. DI	MILANO		COD. 15
IN DATA	16 DIC. 2003	IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME	
LA PRESENTE DOMANDA CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.	
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE			
IL DEPOSITANTE	TIMBRO	L'UFFICIALE ROGANTE	
Spina Crespi		 CORTONESI MAURIZIO	

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA: MI 2003 A 0 0 2 4 5 6	DATA DI DEPOSITO: 16 DIC. 2003
A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO ZAMBON GROUP S.p.A. – VICENZA (VI)	
C. TITOLO Processo per la purificazione di gabapentina	

	SEZIONE	CLASSE	SOTTOCLASSE	GRUPPO	SOTTOGRUPPO
E. CLASSE PROPOSTA	C	07	C		

O. RIASSUNTO

VIENE DESCRITTO UN PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI GABAPENTINA CHE COMPRENDE IL PASSAGGIO DI UN SALE DELLA STESSA ATTRAVERSO UNA RESINA A SCAMBIO IONICO DI TIPO CATIONICO FORTE, L'ELUIZIONE DELLA GABAPENTINA FISSATASI SULLA COLONNA E LA CRISTALLIZZAZIONE DA SOLVENTE ORGANICO CARATTERIZZATO DAL FATTO CHE SI RIGENERA LA RESINA CON UN ACIDO MINERALE IN QUANTITÀ MOLARE COMPRESA TRA 50 E 90%.

F. DISEGNO PRINCIPALE



FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

Stefano Pizzarello
N. Iscritt. Albo 193 SMA

“Processo per la purificazione di gabapentina”

MI 2003 A 0 0 2 4 5 6

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di gabapentina.

La gabapentina (The Merck Index XII Ed., pagina 733, N° 4343) è un noto farmaco ad attività antiepilettica descritto per la prima volta nel brevetto U.S.A. n° 4.024.175 a nome Warner Lambert.

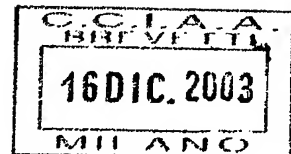
In letteratura sono stati descritti diversi procedimenti di preparazione della gabapentina (ad esempio i brevetti U.S.A. n° 4.024.175, 5.068.413 e 5.091.567).

Sostanzialmente, tutti questi processi prevedono uno stadio finale di purificazione mediante cromatografia su colonna di una soluzione acquosa di un sale di gabapentina, generalmente il cloridrato, su una resina a scambio ionico di tipo basica debole.

Nella domanda di brevetto PCT n. WO 02/34709, a nome della stessa Richiedente, è stato invece descritto un processo di purificazione di gabapentina che prevede il trattamento di una soluzione acquosa di cloridrato di gabapentina su resine a scambio ionico caratterizzato dal fatto che le resine a scambio ionico sono del tipo cationico forte.

Il processo descritto nella sopra citata domanda di brevetto PCT è molto efficiente e permette di ottenere, dopo concentrazione dell'eluato e cristallizzazione un prodotto con elevata purezza, quasi del tutto esente dal corrispondente lattame che è una sostanza dotata di una certa tossicità (Von A. Enders et al., Arzneimittel Forschung, vol. 10, 1960, 243-250).

Durante la fase di cromatografia su resina cationica la gabapentina si fissa alla resina lasciando percolare le altre sostanze, in particolare impurezze organiche



derivanti dal processo di sintesi.

La gabapentina viene poi eluita con una soluzione acquosa ammoniacale e poi con acqua.

Le frazioni contenenti gabapentina vengono raccolte e concentrate sotto vuoto fino ad ottenere un residuo solido dal quale la gabapentina viene isolata per cristallizzazione da solventi organici, preferibilmente alcoli.

Il processo sopra descritto di per sé risulta essere ottimo in riferimento alla purificazione di gabapentina.

Tuttavia, detto processo considerando le varie fasi che abitualmente caratterizzano un processo cromatografico come, ad esempio, l'alimentazione della colonna, l'eluizione del prodotto, i lavaggi e la rigenerazione delle resine utilizzate, richiede una quantità notevole di eluenti.

Esaminando nel dettaglio la purificazione attraverso la resina a scambio ionico è possibile notare, quindi, come il processo richieda, in modo insito nella comune procedura di attuazione industriale, un notevole impiego di tempo e produca una considerevole quantità di reflui.

A titolo esemplificativo, facendo riferimento al processo industriale descritto nella suddetta domanda di brevetto, per una carica di gabapentina di circa 350 kg di prodotto finale cristallizzato, viene utilizzata una quantità elevata di eluenti di cui circa 11900 l per la sola fase di rigenerazione della resina.

Questo, naturalmente, comporta un particolare sforzo per l'impianto di smaltimento dei reflui.

Inoltre, considerando che le soluzioni vengono alimentate in impianto ad una velocità di circa 2000 l/ora, ci si può rendere conto del tempo necessario a

svolgere l'intero processo.

Si rende, di conseguenza, necessario lo studio di metodiche alternative che consentano l'attuazione del processo in tempi ridotti ed in condizioni che permettano di limitare la quantità di reflui prodotti.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato un miglioramento al processo descritto nella domanda di brevetto PCT n° WO 02/34709 che permette di ridurre notevolmente il quantitativo di reflui fornendo nel contempo un prodotto altrettanto puro e con rese sostanzialmente identiche.

Nel particolare, l'utilizzo di resine a scambio ionico nei processi industriali prevede che in seguito alla fase di eluizione si provveda ad un trattamento di rigenerazione della resina dalla forma salificata.

Quindi, rigenerare significa rendere le resine riutilizzabili in un ciclo successivo di purificazione dopo che la fase di eluizione, necessaria a liberare gabapentina legata alla colonna, è terminata.

Generalmente, la rigenerazione delle resine cationiche forti viene condotta attraverso l'utilizzo di una soluzione acquosa di un acido inorganico a cui fa seguito il lavaggio con acqua demineralizzata.

È lo stesso produttore della resina, di norma, ad indicare quali siano gli acidi più indicati per il trattamento rigenerativo ma, in linea di massima, si utilizzano acidi minerali forti come ad esempio acido cloridrico, nitrico e solforico.

Il numero di moli di acido in soluzione acquosa che vengono introdotte in colonna durante la fase di rigenerazione viene deciso in base alla quantità molare di resina cationica utilizzata ovvero alla sua capacità utile espressa generalmente in eq./l.

Generalmente, i rapporti molari acido/resina sono pari ad un discreto eccesso

rispetto al teorico (1:1) al fine di attivare i siti di scambio dell'intera resina e quindi ripristinarne l'efficienza. Secondo i produttori per una rigenerazione completa è necessario un rapporto acido/resina attorno a 2,6/1. Per una rigenerazione pari a circa il 90-95% (quella abitualmente utilizzata negli impianti) è sufficiente un rapporto acido/resina 1,5/1.

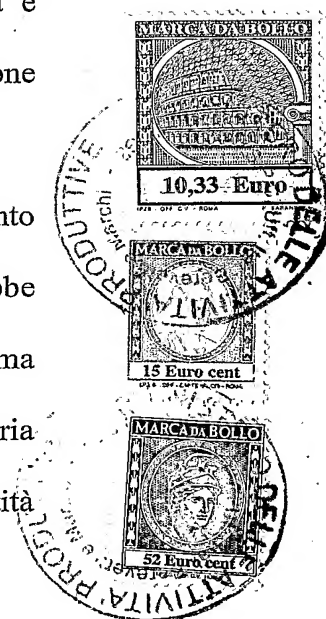
Attraverso il successivo lavaggio con acqua demineralizzata la colonna è nuovamente pronta per l'utilizzo.

Detto miglioramento al processo descritto nella sopra citata domanda di brevetto PCT a nome della stessa Richiedente, consiste nell'utilizzare nella fase di rigenerazione della resina a scambio cationico forte una quantità ridotta di soluzione acquosa di acido inorganico rispetto al teorico, che potremmo definire battente, pari ad una percentuale discreta delle moli di resina, in modo da attivare una parte iniziale della resina in colonna.

Il sale di gabapentina eluendo incontra una prima parte di resina attivata e fissandosi alla colonna libera il rimanente acido necessario alla rigenerazione della frazione di resina non precedentemente attivata.

Naturalmente, al fine di evitare il diretto contatto ed il conseguente miscelamento tra il battente e la soluzione del sale di gabapentina alimentata in colonna potrebbe essere utile in fase di caricamento interporre tra le due soluzioni una minima quantità di acqua demineralizzata. La sua quantità dipende dalla geometria dell'impianto e a livello industriale si può indicativamente stimare in quantità compresa tra 50 l e 200 l.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione di gabapentina che comprende il passaggio di un sale della stessa



attraverso una resina a scambio ionico di tipo cationico forte, l'eluizione della gabapentina fissatasi sulla colonna e la cristallizzazione da solvente organico, caratterizzato dal fatto che la rigenerazione della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita:

- a. rigenerando parzialmente la resina attraverso un battente costituito da una soluzione acquosa di acido inorganico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina compresa tra 50 e 90%;
- b. aggiungendo acqua demineralizzata in quantità sufficiente a separare il battente dalla soluzione di un sale di gabapentina del punto c.;
- c. aggiungendo una soluzione di un sale di gabapentina e completando la rigenerazione della resina attraverso l'acido liberato dal fissaggio del sale di gabapentina alla resina stessa;
- d. eluendo la gabapentina fissatasi alla resina mediante l'utilizzo di una base.

Esempi non limitativi di resine cationiche forti utilizzabili nel processo dell'invenzione sono IRA120, DIAION SK1B e IMAC HP1110.

Esempi non limitativi di acidi inorganici utilizzati nel processo di rigenerazione di resine a scambio ionico di tipo cationico forte della presente invenzione sono acido cloridrico, nitrico e solforico.

Preferibilmente l'acido inorganico utilizzato nel processo di rigenerazione parziale della resina a scambio ionico di tipo cationico forte è l'acido corrispondente all'anione del sale di addizione di gabapentina che deve essere purificato.

Fondamentalmente per ragioni di costi, nella comune pratica industriale viene

generalmente utilizzato l'intermedio cloridrato di gabapentina.

Nella presente invenzione viene quindi descritto più in dettaglio il caso in cui il sale di gabapentina è il cloridrato ed il processo di rigenerazione delle resine utilizzate viene condotto con una soluzione acquosa di acido cloridrico.

Come apparirà chiaro al tecnico del ramo la rigenerazione di resine a scambio ionico del tipo cationico forte, derivanti dal processo di purificazione di altri sali di gabapentina, secondo il processo della presente invenzione, può essere effettuata sostituendo l'acido cloridrico con adeguate quantità dell'acido corrispondente all'anione del sale di gabapentina prescelto.

La rigenerazione parziale della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita utilizzando una soluzione acquosa di acido inorganico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina preferibilmente attorno al 70-80%.

Preferibilmente la rigenerazione parziale viene effettuata con una soluzione acquosa di acido cloridrico.

Preferibilmente si utilizza una soluzione di acido cloridrico ad una concentrazione compresa tra 5 e 10% ed ancor più preferibilmente ad una concentrazione attorno al 6%.

Nel processo oggetto della presente invenzione la fase di eluizione di gabapentina dalla colonna viene condotta attraverso tecniche convenzionali preferibilmente per alimentazione della colonna con una soluzione acquosa di ammoniaca, preferibilmente ad una concentrazione uguale od inferiore al 4%, secondo quanto descritto nella domanda di brevetto PCT n° WO 02/34709.

Una ulteriore metodica preferita di eluizione della gabapentina fissata alla resina cationica forte prevede l'utilizzo di una soluzione acquosa di ammoniaca e di

idrossido alcalino secondo quanto descritto nella co-pendente domanda di brevetto Italiana n° MI2003A001247 a nome della stessa Richiedente depositata in data 20 Giugno 2003. L'idrossido alcalino utilizzato è generalmente, per ragioni di costi, idrossido di sodio ad una concentrazione preferibilmente attorno al 7% in peso. La concentrazione della soluzione di ammoniaca è attorno al 3-4% in peso ed il rapporto molare tra ammoniaca ed idrossido di sodio è preferibilmente compreso tra 1:1 e 1:2.

Costituisce un secondo oggetto della presente invenzione un processo per la preparazione di gabapentina che comprende il passaggio di gabapentina cloridrato attraverso una resina a scambio ionico di tipo cationico forte, l'eluizione della gabapentina fissatasi sulla colonna, la concentrazione e la cristallizzazione da solvente organico, caratterizzato dal fatto che la rigenerazione della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita:

- a. rigenerando parzialmente la resina attraverso un battente costituito da una soluzione acquosa di acido cloridrico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina compresa tra 50 e 90%;
- b. aggiungendo acqua demineralizzata in quantità sufficiente a separare il battente dalla soluzione di gabapentina cloridrato del punto c.;
- c. aggiungendo una soluzione di gabapentina cloridrato e completando la rigenerazione della resina attraverso l'acido cloridrico liberato dal fissaggio di gabapentina cloridrato alla resina stessa;
- d. eluendo la gabapentina fissatasi alla resina mediante l'utilizzo di una base.

Costituisce, inoltre, un terzo oggetto della presente invenzione un processo di

rigenerazione di una resina a scambio cationico forte impiegata nella purificazione di un sale di gabapentina che comprende:

- a. la rigenerazione parziale della resina attraverso un battente costituito da una soluzione acquosa di acido inorganico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina compresa tra 50 e 90%;
- b. l'aggiunta di acqua demineralizzata in quantità sufficiente a separare il battente dalla soluzione di un sale di gabapentina del punto c.;
- c. l'aggiunta di una soluzione di un sale di gabapentina e il completamento della rigenerazione della resina attraverso l'acido liberato dal fissaggio del sale di gabapentina alla resina stessa.

In pratica la metodica di rigenerazione oggetto dell'invenzione permette di ridurre notevolmente la quantità di eluenti utilizzati nel processo di sintesi di gabapentina. Ciò si traduce in una significativa riduzione dei tempi necessari allo svolgimento del processo e dei costi di smaltimento dei reflui.

Così, ad esempio, se con la metodica descritta nella domanda di brevetto PCT n° WO 02/34709, erano necessari circa 5100 l di soluzione acquosa di acido cloridrico al 6% e circa 6800 l di acqua demineralizzata, per un totale di circa 11900 l di eluenti nella fase di rigenerazione della resina ogni 350 Kg di gabapentina prodotta, con la metodica oggetto della presente invenzione per il medesimo quantitativo di gabapentina sono sufficienti circa 3800 l di una soluzione acquosa di acido cloridrico al 6% e circa 50 l di acqua demineralizzata per un totale di circa 3850 l.

Considerando, inoltre, come abbiamo in precedenza ricordato, che le soluzioni sono alimentate in impianto a circa 2000 l/ora, vengono mediamente risparmiate



circa 4 ore di lavoro per ogni carica di sale di gabapentina.

In una forma pratica di realizzazione il processo oggetto dell'invenzione comprende la parziale rigenerazione di una resina a scambio cationico forte dalla forma salificata con una quantità di una soluzione acquosa di acido inorganico attorno al 70-80% in moli rispetto al teorico, l'aggiunta di acqua demineralizzata di separazione, l'aggiunta di una soluzione di un sale di gabapentina, il fissaggio di gabapentina sulla resina, il lavaggio con acqua, l'eluizione con una soluzione ammoniacale e poi con acqua raccogliendo le frazioni contenenti gabapentina, la concentrazione delle frazioni per distillazione fino all'ottenimento di un residuo denso da cui la gabapentina viene isolata per cristallizzazione da solventi alcolici secondo metodi noti.

In una forma pratica alternativa di realizzazione il processo oggetto dell'invenzione comprende la parziale rigenerazione di una resina a scambio cationico forte dalla forma salificata con una quantità di una soluzione acquosa di acido inorganico attorno al 70-80% in moli rispetto al teorico, l'aggiunta di acqua demineralizzata di separazione, l'aggiunta di una soluzione di un sale di gabapentina, il fissaggio di gabapentina sulla resina, il lavaggio con acqua, l'eluizione della resina con una soluzione acquosa di ammoniaca e di idrossido di sodio ed il lavaggio della resina con acqua demineralizzata, la raccolta della frazioni contenenti gabapentina, la concentrazione della soluzione fino al 50% circa, la neutralizzazione con HCl del sale sodico di gabapentina presente, l'ulteriore concentrazione fino ad un residuo denso, la cristallizzazione della gabapentina da solventi alcolici secondo metodi noti.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i

seguenti esempi.

Esempio 1

In una colonna in vetro (diametro 45 mm, altezza 450 mm) dotata di setto poroso, contenente 500 ml di resina Diaion SK1B (capacità utile 2,2 eq./l) nella forma salificata ovvero non rigenerata, si eluiscono alla velocità di 2 Bv/h (1 l/h) 468,0 g di acido cloridrico soluzione al 6% (pari a 0,77 moli, cioè il 70% delle moli di resina).

Al termine si eluiscono inoltre 50,0 g di acqua demineralizzata.

Una soluzione di gabapentina cloridrato (652 g di soluzione al 14,48% pari a 94,4 g di gabapentina) viene alimentata nella colonna.

Si lava successivamente con acqua demineralizzata 1500 g circa fino a pH 7.

Si eluisce con una soluzione di ammoniaca e si cristallizza il prodotto secondo quanto descritto nella domanda di brevetto PCT n. WO 02/34709 ottenendo gabapentina con resa e purezza paragonabili a quelle ottenute attraverso una metodologia di rigenerazione condotta secondo tecniche convenzionali.

Esempio 2

In una colonna in vetro (diametro 45 mm, altezza 450 mm) dotata di setto poroso, contenente 500 ml di resina Diaion SK1B (capacità utile 2,2 eq./l) nella forma salificata ovvero non rigenerata, si eluiscono alla velocità di 2 Bv/h (1 l/h) 468,0 g di acido cloridrico soluzione al 6% (pari a 0,77 moli, cioè il 70% delle moli di resina).

Al termine si eluiscono 50,0 g di acqua demineralizzata.

Una soluzione di gabapentina cloridrato (652 g di soluzione al 14,48% pari a 94,4 g di gabapentina) viene alimentata nella colonna.

Si lava successivamente eluendo con acqua demineralizzata 1500 g circa fino a pH 7.

Si alimenta quindi nella colonna una miscela (720 g) di soluzione ammoniacale al 3% (240 g) ed una soluzione di NaOH al 7% (480 g).

Al termine si alimenta acqua demineralizzata fino a pH 7 (1500 g circa).

Le frazioni di eluato contenenti gabapentina vengono riunite ottenendo una soluzione (2171 g) contenente gabapentina (4,25 %, 92,3 g).

Ad essa vengono aggiunti 23,4 g di HCl soluzione al 3,99% (pari a 0,934 g di HCl).

La soluzione viene quindi concentrata sotto vuoto a temperatura inferiore a 40°C ottenendo un residuo grezzo (91,2 g) contenente gabapentina al 97,6%.

In un reattore da 500ml sotto azoto si caricano gabapentina grezza (70 g), acqua demineralizzata (34,7 g) e metanolo (43,7 g).

Si scalda la sospensione a 50°C per 30 minuti quindi si gocciola isopropanolo (180,5 g) in 30 minuti.

La miscela viene mantenuta a 50°C per altri 30 minuti poi viene raffreddata a 25°C in 2 ore ed a -5°C in una ulteriore ora, mantenendola a questa temperatura al altre 2 ore.

Il solido viene filtrato e lavato sul filtro con isopropanolo raffreddato a -5°C.

Dopo essiccamento in stufa a 45°C, viene ottenuta gabapentina (64 g) con purezza superiore al 99%.

Esempio 3

Nelle colonne C104 e C105, collegate in serie (contenenti circa 150 l di resina IMAC HP 1110 in forma non rigenerata), vengono caricati in equicorrente, ad un

- 13 -

flusso di circa l/h 150, nell'ordine circa 164 kg di soluzione di acido cloridrico attorno al 6% (pari al 81% delle moli di resina) e, di seguito, 15 kg di acqua demineralizzata e, di seguito, una soluzione di gabapentina cloridrato composta da 150,2 kg di acqua demineralizzata e 33,8 kg di gabapentina cloridrato al 100%.

Conclusa l'eluizione della soluzione di gabapentina cloridrato si alimentano le colonne con circa 400 kg di acqua demineralizzata fino a $Bx = 0 \div 0.3$ e $pH \approx 7$.

Viene eluita in equicorrente sulle colonne, ad un flusso di circa 150 l/h circa 243 kg di ammoniaca al 3%.

Di seguito con le stesse modalità si eluiscono circa 414 kg di acqua demineralizzata.

Con il rifrattometro si segue l'andamento del Bx della soluzione in uscita dalle colonne e si raccolgono 3 porzioni di eluato la prima da $BX = 0$ sino a quando il Bx inizia a salire, la seconda da quando il Bx inizia a salire sino a quando, dopo aver raggiunto un Bx massimo di circa 20, ridiscende a 2 e la terza da $Bx = 2$ sino a Bx di $0,2 \div 0,3$.

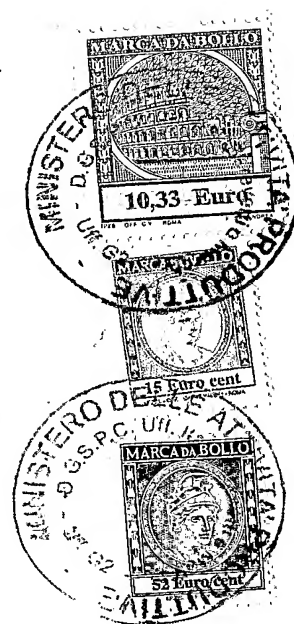
In reattore si carica la seconda frazione di eluizione (fino a Bx 2).

Alla soluzione vengono aggiunti circa 0,92 kg (0,8 l) di acido cloridrico sint.

La soluzione viene concentrata per distillazione sotto vuoto, senza superare la temperatura di 40°C interni fino ad ottenere un residuo semisolido.

Vengono quindi caricati 17,4 kg (22,1 l) di metanolo. Si riscalda a circa 50°C per 30 minuti, quindi mantenendo la temperatura a circa 50°C, vengono aggiunti in circa 30 minuti 72,2 kg (92,0 l) di isopropanolo.

Si tiene a circa 50°C per 30 minuti, si raffredda a circa 20°C in 2 ore, quindi si raffredda a -5°C. Dopo circa 1 ora a circa -5°C si centrifuga in ID401 in una o più



24

- 14 -

riprese. Il prodotto viene lavato per tre volte con un totale di 21,4 kg (27.2 l) di isopropanolo a 0°C.

Sono stati ottenuti 23,6 kg di gabapentina (resa 84%), titolo = 100,2%, lattame = 0,01%, cloruri = 80 ppm, totale impurezze = 0,05%.

Rivendicazioni

- 1) Un processo per la preparazione di gabapentina che comprende il passaggio di un sale della stessa attraverso una resina a scambio ionico di tipo cationico forte, l'eluizione della gabapentina fissatasi sulla colonna e la cristallizzazione da solvente organico, caratterizzato dal fatto che la rigenerazione della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita:
 - a. rigenerando parzialmente la resina attraverso un battente costituito da una soluzione acquosa di acido inorganico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina compresa tra 50 e 90%;
 - b. aggiungendo acqua demineralizzata in quantità sufficiente a separare il battente dalla soluzione di un sale di gabapentina del punto c.;
 - c. aggiungendo una soluzione di un sale di gabapentina e completando la rigenerazione della resina attraverso l'acido liberato dal fissaggio del sale di gabapentina alla resina stessa;
 - d. eluendo la gabapentina fissatasi alla resina mediante l'utilizzo di una base.
- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la rigenerazione parziale della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita utilizzando una soluzione acquosa di acido inorganico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina attorno al 70-80%.
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la rigenerazione parziale viene eseguita utilizzando una soluzione acquosa di un acido inorganico scelto tra cloridrico, nitrico e solforico.
- 4) Un processo secondo la rivendicazione 3 in cui la rigenerazione parziale viene

effettuata con una soluzione acquosa di acido cloridrico.

5) Un processo secondo la rivendicazione 4 in cui la soluzione acquosa di acido cloridrico ha una concentrazione compresa tra 5 e 10%.

6) Un processo secondo la rivendicazione 5 in cui la soluzione acquosa di acido cloridrico ha una concentrazione attorno al 6%.

7) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la rigenerazione parziale della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita utilizzando una soluzione acquosa di acido inorganico corrispondente all'anione del sale di addizione di gabapentina.

8) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui l'eluizione della gabapentina fissatasi alla resina viene eseguita impiegando una soluzione acquosa di ammoniaca.

9) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui l'eluizione della gabapentina fissatasi alla resina viene eseguita impiegando una soluzione acquosa di ammoniaca e di idrossido alcalino.

10) Un processo secondo la rivendicazione 9 in cui l'idrossido alcalino è NaOH.

11) Un processo secondo la rivendicazione 10 in cui la soluzione acquosa di NH_3 ed NaOH viene ottenuta miscelando una soluzione acquosa di ammoniaca al 3-4% ed una soluzione acquosa di idrossido di sodio al 7-8%.

12) Un processo secondo la rivendicazione 11 in cui il rapporto molare tra ammoniaca ed idrossido di sodio è compreso tra 1:1 e 1:2.

13) Un processo di rigenerazione di una resina a scambio cationico forte impiegata nella purificazione di un sale di gabapentina che comprende:

a. la rigenerazione parziale della resina attraverso un battente costituito da

una soluzione acquosa di acido inorganico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina compresa tra 50 e 90%;

- b. l'aggiunta di acqua demineralizzata in quantità sufficiente a separare il battente dalla soluzione di un sale di gabapentina del punto c.;
- c. l'aggiunta di una soluzione di un sale di gabapentina e il completamento della rigenerazione della resina attraverso l'acido liberato dal fissaggio del sale di gabapentina alla resina stessa.

14) Un processo secondo la rivendicazione 13 in cui la rigenerazione parziale della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita utilizzando una soluzione acquosa di acido inorganico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina attorno al 70-80%.

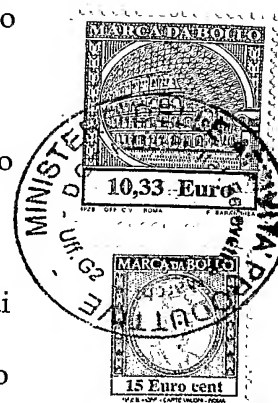
15) Un processo secondo la rivendicazione 13 in cui la rigenerazione parziale viene eseguita utilizzando una soluzione acquosa di un acido inorganico scelto tra cloridrico, nitrico e solforico.

16) Un processo secondo la rivendicazione 15 in cui la rigenerazione viene effettuata con una soluzione acquosa di acido cloridrico.

17) Un processo secondo la rivendicazione 16 in cui la soluzione acquosa di acido cloridrico ha una concentrazione compresa tra 5 e 10%.

18) Un processo secondo la rivendicazione 17 in cui la soluzione acquosa di acido cloridrico ha una concentrazione attorno al 6%.

19) Un processo per la preparazione di gabapentina che comprende il passaggio di gabapentina cloridrato attraverso una resina a scambio ionico di tipo cationico forte, l'eluizione della gabapentina fissatasi sulla colonna, la concentrazione e la cristallizzazione da solvente organico, caratterizzato dal fatto che la rigenerazione



della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita:

- a. rigenerando parzialmente la resina attraverso un battente costituito da una soluzione acquosa di acido cloridrico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina compresa tra 50 e 90%;
- b. aggiungendo acqua demineralizzata in quantità sufficiente a separare il battente dalla soluzione di gabapentina cloridrato del punto c.;
- c. aggiungendo una soluzione di gabapentina cloridrato e completando la rigenerazione della resina attraverso l'acido cloridrico liberato dal fissaggio di gabapentina cloridrato alla resina stessa;
- d. eluendo la gabapentina fissatasi alla resina mediante l'utilizzo di una base.

20) Un processo secondo la rivendicazione 19 in cui la rigenerazione parziale della resina a scambio ionico di tipo cationico forte viene eseguita utilizzando una soluzione acquosa di acido cloridrico in quantità pari ad una percentuale delle moli di resina attorno al 70-80%.

21) Un processo secondo la rivendicazione 19 in cui l'eluizione della gabapentina fissatasi alla resina viene eseguita impiegando una soluzione acquosa di ammoniaca.

22) Un processo secondo la rivendicazione 19 in cui l'eluizione della gabapentina fissatasi alla resina viene eseguita impiegando una soluzione acquosa di ammoniaca e di idrossido alcalino.

23) Un processo secondo la rivendicazione 19 in cui la soluzione acquosa di acido cloridrico ha una concentrazione compresa tra 5 e 10%.

24) Un processo secondo la rivendicazione 23 in cui la soluzione acquosa di acido

Dott. Stefano Panossian

- 19 -

cloridrico ha una concentrazione attorno al 6%.

CAPIFARM - Milano - 1970
S. MARIA, MILANO - 1970

